



HOPE
Research in Reproduction

Cá thể hoá kích thích buồng trứng với Follitropin Delta

Chứng cứ và thực hành

BS Lê Khắc Tiến

Phó Trưởng Đơn vị HTSS

Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

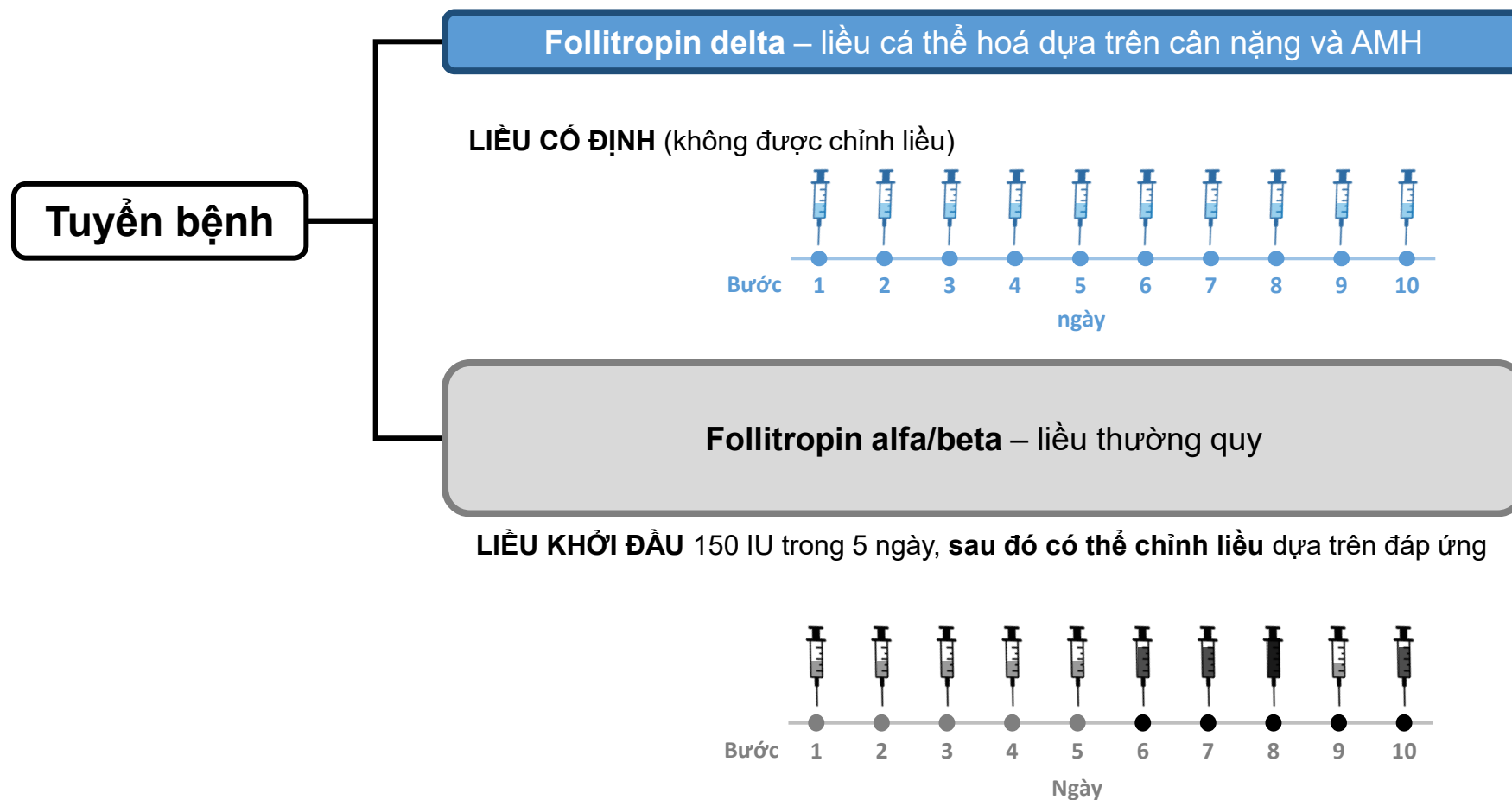


Chứng cứ về hiệu quả của Follitropin delta



3 RCT lớn: 1 ở châu Âu, 2 ở châu Á

Bệnh nhân IVF tiên lượng đáp ứng bình thường



KẾT CỤC:

- * tỷ lệ thai/chuyển phôi tươi (Châu Âu / Châu Á)
- * Số noãn chọc hút được (Nhật)

Kinh nghiệm của châu Âu với Follitropin Delta (*ESTHER-1*)

Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro

Objective: To compare the efficacy and safety of follitropin delta, a new human recombinant FSH with individualized dosing based on serum antimüllerian hormone (AMH) and body weight, with conventional follitropin alfa dosing for ovarian stimulation in women undergoing IVF.

Design: Randomized, multicenter, assessor-blinded, noninferiority trial (*ESTHER-1*).

Setting: Reproductive medicine clinics.

Patient(s): A total of 1,329 women (aged 18–40 years).

Intervention(s): Follitropin delta (AMH <15 pmol/L: 12 µg/d; AMH ≥ 15 pmol/L: 0.10–0.19 µg/kg/d; maximum 12 µg/d), or follitropin alfa (150 IU/d for 5 days, potential subsequent dose adjustments; maximum 450 IU/d).

Main Outcomes Measure(s): Ongoing pregnancy and ongoing implantation rates; noninferiority margins –8.0%.

Result(s): Ongoing pregnancy (30.7% vs. 31.6%; difference –0.9% [95% confidence interval (CI) –5.9% to 4.1%]), ongoing implantation (35.2% vs. 35.8%; –0.6% [95% CI –6.1% to 4.8%]), and live birth (29.8% vs. 30.7%; –0.9% [95% CI –5.8% to 4.0%]) rates were similar for individualized follitropin delta and conventional follitropin alfa. Individualized follitropin delta resulted in more women with target response (8–14 oocytes) (43.3% vs. 38.4%), fewer poor responses (fewer than four oocytes in patients with AMH <15 pmol/L) (11.8% vs. 17.9%), fewer excessive responses (≥ 15 or ≥ 20 oocytes in patients with AMH ≥ 15 pmol/L) (27.9% vs. 35.1% and 10.1% vs. 15.6%, respectively), and fewer measures taken to prevent ovarian hyperstimulation syndrome (2.3% vs. 4.5%), despite similar oocyte yield (10.0 ± 5.6 vs. 10.4 ± 6.5) and similar blastocyst numbers (3.3 ± 2.8 vs. 3.5 ± 3.2), and less gonadotropin use (90.0 ± 25.3 vs. 103.7 ± 33.6 µg).

Conclusion(s): Optimizing ovarian response in IVF by individualized dosing according to pretreatment patient characteristics results in similar efficacy and improved safety compared with conventional ovarian stimulation.

Tổng liều FSH và số noãn chọc hút được

TABLE 3

Ovarian response, embryology, and safety secondary endpoints.

Outcome variable	Individualized follitropin delta (n = 665)	Conventional follitropin alfa (n = 661)	P value
Ovarian response endpoints			
Duration of stimulation (d)	8.9 ± 1.9	8.6 ± 1.7	.062 ^a
Total dose (μg)	90.0 ± 25.3	103.7 ± 33.6	<.001 ^a
Women with investigator-requested gonadotropin dose adjustments ^b	221 (33.2)	243 (36.8)	.178 ^c
Women with dose adjustments implemented	0 (0.0)	243 (36.8)	<.001 ^c
Poor response leading to cycle cancellation ^d	25 (3.8)	18 (2.7)	.302 ^e
Excessive response leading to triggering with GnRH agonist ^f	10 (1.5)	23 (3.5)	.019 ^e
Oocytes retrieved ^g (n)	10.0 ± 5.6	10.4 ± 6.5	.692 ^a

Phác đồ dùng liều FSH thường quy sử dụng liều FSH cao hơn (14%) so với nhóm follitropin delta
=> số noãn chọc hút được và tỷ lệ thai tương đương

ARTICLE

Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial



BIOGRAPHY

Osamu Ishihara, MD, PhD
and Gynaecology at the
board-certified member of
Japanese Society for Rep

Osamu Ishihara¹, Joan-C
Phase 3 Trial (STORK) G

ABSTRACT

Research question: This study aimed to establish the efficacy and safety of ovarian stimulation with a follitropin delta individualized fixed-dose regimen based on serum anti-Müllerian hormone (AMH) concentration and body weight versus conventional follitropin beta dosing in Japanese women.

Design: This randomized, controlled, assessor-blind, multicentre, non-inferiority trial was conducted in 347 Japanese IVF/intracytoplasmic sperm injection patients. They were randomized to individualized follitropin delta (AMH <15 pmol/l: 12 µg/day; AMH ≥15 pmol/l: 0.10–0.19 µg/kg/day; minimum 6 µg/day; maximum 12 µg/day) or conventional follitropin beta (150 IU/day for the first 5 days, with potential subsequent dose adjustments). The primary end-point was the number of oocytes retrieved with a pre-specified non-inferiority margin (−3.0 oocytes).

Results: The primary trial objective was met, as non-inferiority was established for number of oocytes retrieved for individualized follitropin delta dosing compared with conventional follitropin beta dosing (9.3 versus 10.5; lower boundary of 95% confidence interval −2.3). The occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) was reduced to approximately half with individualized compared with conventional dosing, with an incidence of 11.2% versus 19.8% ($P = 0.021$) for OHSS of any grade and 7.1% versus 14.1% ($P = 0.027$) for moderate/severe OHSS. The live birth rate per started cycle was 23.5% for individualized dosing and 18.6% for conventional dosing.

Conclusions: Dosing with individualized follitropin delta in Japanese women is non-inferior to conventional dosing with follitropin beta for number of oocytes retrieved. The individualized approach shows a favourable benefit–risk profile, providing a statistically significant and clinically relevant reduction in the incidence of OHSS, without compromising live birth rates.

Tổng liều FSH và số noãn chọc hút được

TABLE 2 OVARIAN RESPONSE OUTCOMES

Outcome variable	Treatment group		Difference (95% CI) or P-value
	Individualized follitropin delta (N = 170)	Conventional follitropin beta (N = 177)	
Duration of stimulation (days)	8.9 ± 1.9	8.8 ± 1.7	0.694 ^a
Total dose (µg) ^b	83.5 ± 28.9	149.9 ± 51.4 (1499 ± 514 IU)	<0.001 ^a
Daily dose (µg/day) ^b	9.4 ± 2.5	16.7 ± 2.5 (167 ± 25 IU/day)	<0.001 ^a
FSH (IU/l) ^c	14.3 (11.6–19.7)	16.4 (13.5–20.4)	<0.001 ^d
LH (IU/l) ^c	1.6 (1.0–2.5)	1.4 (0.9–2.3)	0.057 ^d
Oestradiol (pmol/l) ^c	6517.0 (4465.3–9033.4)	7438.8 (5363.6–10,283.1)	0.003 ^d
Inhibin B (ng/l) ^c	686.0 (461.0–1057.0)	734.5 (492.5–1120.5)	0.027 ^d
Inhibin A (ng/l) ^c	323.8 (222.1–458.8)	390.3 (301.0–551.1)	<0.001 ^d
Progesterone (nmol/l) ^c	2.5 (1.9–3.5)	3.1 (2.3–4.3)	<0.001 ^d
Oocytes retrieved	9.3 ± 5.4	10.5 ± 6.1	-1.2 (-2.3 to -0.1) ^e

Liều FSH ở nhóm dùng phác đồ thường quy cao hơn nhiều (79%) so với nhóm follitropin delta
=> Số noãn chọc hút được nhiều hơn, tỷ lệ thai thấp hơn / chuyển phôi tươi

Kinh nghiệm của châu Á với Follitropin Delta (*GRAPE*)

STUDY QUESTION: Is ovarian stimulation with follitropin delta in its individualised fixed-dose regimen at least as efficacious as follitropin alfa in a conventional dosing regimen in Asian population?

SUMMARY ANSWER: Ovarian stimulation with individualised follitropin delta dosing resulted in a non-inferior ongoing pregnancy rate, a significantly higher live birth rate and a significantly lower incidence of early ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) and/or preventive interventions compared to conventional follitropin alfa dosing.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: The number of oocytes retrieved was significantly ($P < 0.001$) lower with individualised follitropin delta versus conventional follitropin alfa (10.0 ± 6.1 versus 12.4 ± 7.3). Nevertheless, compared to the conventional dosing approach, the individualised follitropin delta dosing regimen resulted in on average 2 more oocytes (9.6 ± 5.3 versus 7.6 ± 3.5) in potential low responders as indicated by $AMH < 15 \text{ pmol/l}$, and on average 3 fewer oocytes (10.1 ± 6.3 versus 13.8 ± 7.5) in potential high responders as indicated by $AMH \geq 15 \text{ pmol/l}$. Among women with $AMH \geq 15 \text{ pmol/l}$, excessive response occurred less frequently with individualised follitropin delta than with follitropin alfa (≥ 15 oocytes: 20.2% versus 39.1%; ≥ 20 oocytes: 6.7% versus 18.5%; both $P < 0.001$). The incidence of early OHSS and/or preventive interventions for early OHSS was significantly ($P = 0.004$) reduced from 9.6% with follitropin alfa to 5.0% with individualised follitropin delta. The total gonadotropin use was significantly ($P < 0.001$) reduced from an average of $109.9 \pm 32.9 \mu\text{g}$ ($1498 \pm 448 \text{ IU}$) follitropin alfa to $77.5 \pm 24.4 \mu\text{g}$ follitropin delta. Non-inferiority of follitropin delta in its individualised dosing regimen to conventional follitropin alfa was established with respect to the primary endpoint of ongoing pregnancy rate which was 31.3% with follitropin delta compared to 25.7% with follitropin alfa (estimated mean difference 5.4% [95% CI: -0.2%; 11.0%]). The live birth rate was significantly higher at 31.3% with individualised follitropin delta compared to 24.7% with follitropin alfa (estimated mean difference 6.4% [95% CI: 0.9%; 11.9%]; $P = 0.023$). The live birth rate for each stratum were as follows for follitropin delta and follitropin alfa, respectively; <35 years: 31.0% versus 25.0%, 35–37 years: 35.3% versus 26.7%, 38–40 years: 20.0% versus 14.3%.

Tổng liều FSH và số noãn chọc hút được

Table II Ovarian stimulation.

Outcome variable	Treatment group		P-value
	Individualised follitropin delta (N = 499)	Conventional follitropin alfa (N = 510)	
Gonadotropin use			
Average daily dose (µg/day)	8.5 ± 2.4	12.4 ± 1.7 (169.1 ± 23.1 IU/day) ^a	<0.001 ^b
Duration of stimulation (days)	9.2 ± 1.9	8.7 ± 1.6	0.001 ^b
Total dose (µg)	77.5 ± 24.4	109.9 ± 32.9 (1498 ± 448 IU) ^a	<0.001 ^b
Endocrine profile ^c			
Estradiol (pmol/l)	7429.3 (4786.2–10439.8)	9055.8 (6214.2–12964.3)	<0.001 ^d
Inhibin B (ng/l)	1020.0 (689.0–1488.0)	1101.0 (738.0–1665.0)	0.001 ^d
Inhibin A (ng/l)	361.7 (252.8–525.6)	447.4 (307.5–630.9)	<0.001 ^d
Progesterone (nmol/l)	2.4 (1.7–3.5)	3.2 (2.2–4.4)	<0.001 ^d
Oocytes and embryos			
All patients			
Oocytes retrieved	10.0 ± 6.1	12.4 ± 7.3	<0.001 ^e

Liều FSH ở nhóm dùng phác đồ thường quy cao hơn (41%) so với nhóm follitropin delta
=> Số noãn chọc hút được nhiều hơn, tỷ lệ thai/ chuyển phôi tươi thấp hơn



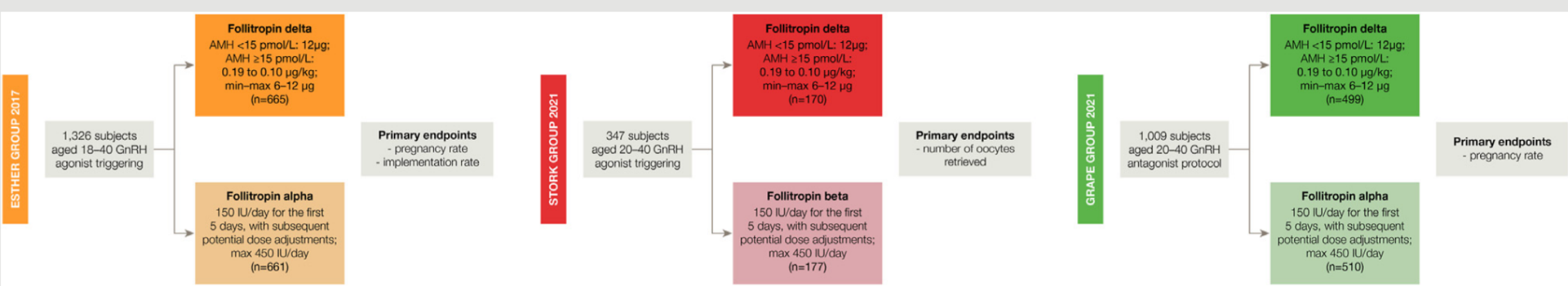
Tóm lại

- Bác sĩ tại các nước châu Á có xu hướng dùng FSH liều cao kích thích buồng trứng.
- Dùng liều FSH cao có thể thu được nhiều noãn hơn, nhưng nhiều biến chứng và tỷ lệ thai/ tỷ lệ trẻ sinh sống khi chuyển phôi tươi thấp hơn.

Individualized dosing of follitropin delta affects live birth and safety in in vitro fertilization treatment: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials

(Nelson et al, F&S 2024)

FIGURE 1



Characteristics of primary trials. From stimulation day 6 and onward, the follitropin alfa or beta daily dose could be adjusted by 75 IU/d on the basis of the individual response. AMH = antimüllerian hormone; GnRH =gonadotropin-releasing hormone; max = maximum; min = minimum.

Nelson. IPD meta-analysis of follitropin delta. Fertil Steril 2024.

IVF/ICSI – chuyển phôi tươi: trẻ sinh sống & QKBT

Cut-off AMH: 15 pmol/ml (2,1 ng/mL)

(Nelson et al, F&S 2024)

FIGURE 2

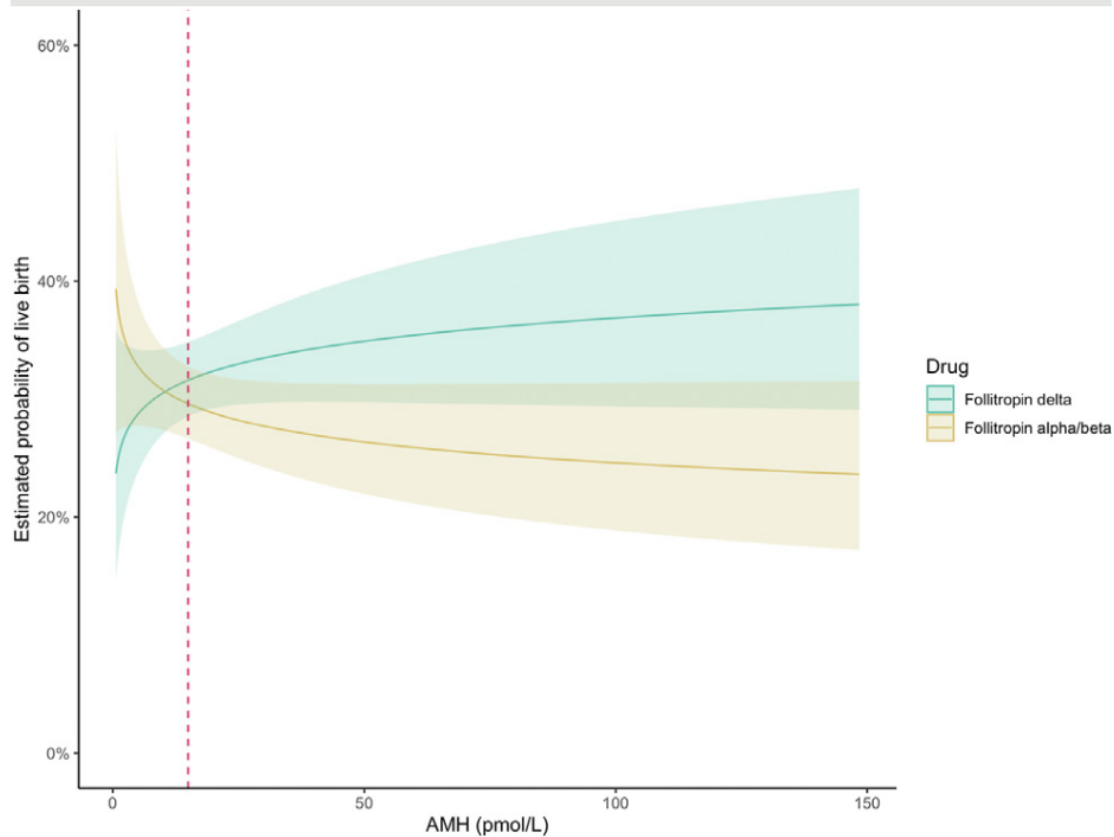
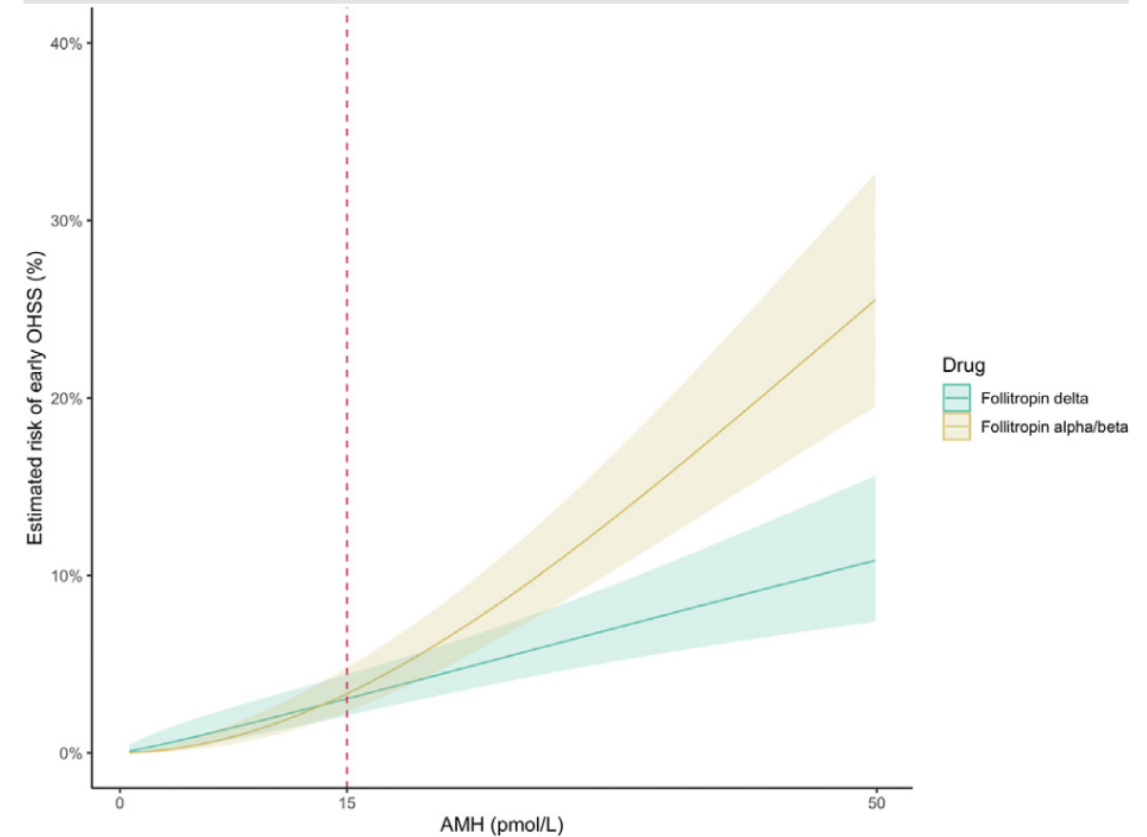


FIGURE 3



Tóm lại

Bệnh nhân DTBT bình thường/ tốt, AMH > 2,1 ng/ml, tiên lượng tốt:

- Nên KTBT với Follitropin Delta + thuật toán định liều
- Tỷ lệ thai và tỷ lệ trẻ sinh sống cao hơn khi chuyển phôi tươi
- Ít mắc HC QKBT hơn

Bài học rút ra từ các RCT lớn về Follitropin Delta

Kinh nghiệm dùng Follitropin Delta + thuật toán vs. các FSH khác

- Nhiều chu kỳ với số noãn “tối ưu” (8-12)
- Ít HC QKBT và các biến chứng khác
- Tỷ lệ thai và trẻ sinh sống cao hơn khi chuyển phôi tươi
- Tổng liều Gonadotropin: thấp hơn
- Dân số nghiên cứu: Phần lớn BN trẻ với DTBT trung bình/ tốt
- Ít noãn, ít phôi hơn



Xu hướng KTBT hiện nay:

- BN lớn tuổi nhiều hơn: KTBT liều cao hơn
- KTBT liều cao: Agonist trigger, TPTB; nhiều noãn, phôi: tỷ lệ trẻ sinh sống cộng dồn cao hơn
- TPTB: PGT, polyp, Adenomyosis, xin noãn, trữ noãn xã hội, bảo tồn khả năng sinh sản,...

Thực hành lâm sàng với Follitropin delta tại IVFMD

Follitropin Delta – phác đồ IVFMD

- Ba liều thường dùng: **9 mcg, 12 mcg, 18 mcg** (*Bút tiêm 12 mcg, 36 mcg, 72 mcg*)
- Dùng thuật toán định liều bởi cân nặng và AMH. Sau đó chỉnh tới liều thường dùng gần nhất
hoặc chọn liều thường dùng theo kinh nghiệm
- Có thể chỉnh liều hoặc kết hợp với Gonadotropin khác trong suốt quá trình theo dõi (tăng liều hoặc thêm FSH khác/ hMG)

Lợi điểm

1. *Vấn định liều bằng thuật toán*
2. *Dùng liều cao hơn liều khuyến cáo → nhiều noãn/ phôi hơn*
3. *Phù hợp với qui cách đóng gói bút tiêm*
4. *Dễ dùng, gần với thực hành lâm sàng thường quy → Bác sĩ dễ sử dụng*

Follitropin Delta – qui đổi liều sang IU

ARTICLE

Establishing the follitropin delta dose that provides a comparable ovarian response to 150 IU/day follitropin alfa



BIOGRAPHY

Joan-Carles Arce, MD, PhD, graduated from the Autonomous University of Barcelona, Spain, and the Free University of Brussels, Belgium, and completed a postdoctoral fellowship at the University of Connecticut Health Center, USA. He is the Senior Vice President of Reproductive Medicine & Maternal Health, Ferring Pharmaceuticals, overseeing drug development programmes.

Joan-Carles Arce^{1,*}, Per Larsson², Juan Antonio García-Velasco³

KEY MESSAGE

Analysis of two independent datasets comparing ovarian response in IVF/ICSI patients undergoing a GnRH antagonist protocol established that a daily dose of 10 µg follitropin delta provides a similar ovarian response to 150 IU/day follitropin alfa. This equivalence factor can help clinicians in evaluating follitropin delta in their conventional protocols.

10 mcg # 150 IU →

*** 09 mcg # 135 IU**

*** 12 mcg # 180 IU**

*** 18 mcg # 270 IU**

**Qui đổi
liều FSH
mcg sang IU**



Follitropin Delta – hiệu quả của phác đồ IVFMD

Chọn bệnh nhân dùng Follitropin Delta

- Chu kỳ IVF/ICSI đầu tiên
- Có chỉ định trữ phôi toàn bộ
- Kích thích buồng trứng bằng phác đồ progestin
- BMI ≤ 28 kg/m²
- AMH $\geq 1,25$ ng/ml hoặc AFC ≥ 6

Thời gian: 1/2023 – 9/2024

Bắt cặp (dựa theo tuổi, BMI, AMH) với bệnh nhân dùng Follitropin alfa.

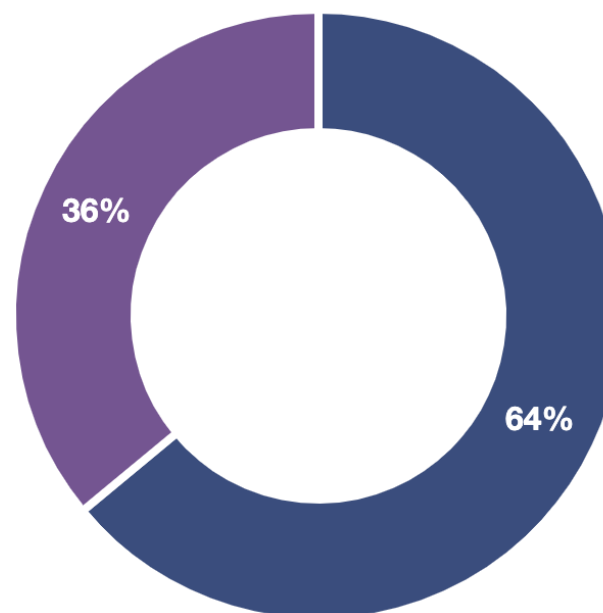
684

Bệnh nhân
(342 mỗi nhánh)

Tuổi, AMH, BMI

Tương đương nhau
(đã được bắt cặp)

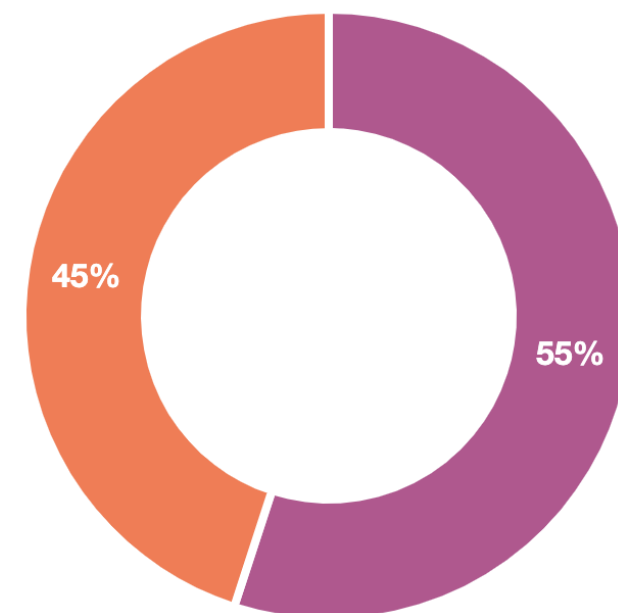
Nhóm Follitropin alfa



■ Vô sinh Nguyên phát

■ Vô sinh Thứ phát

Nhóm Follitropin delta

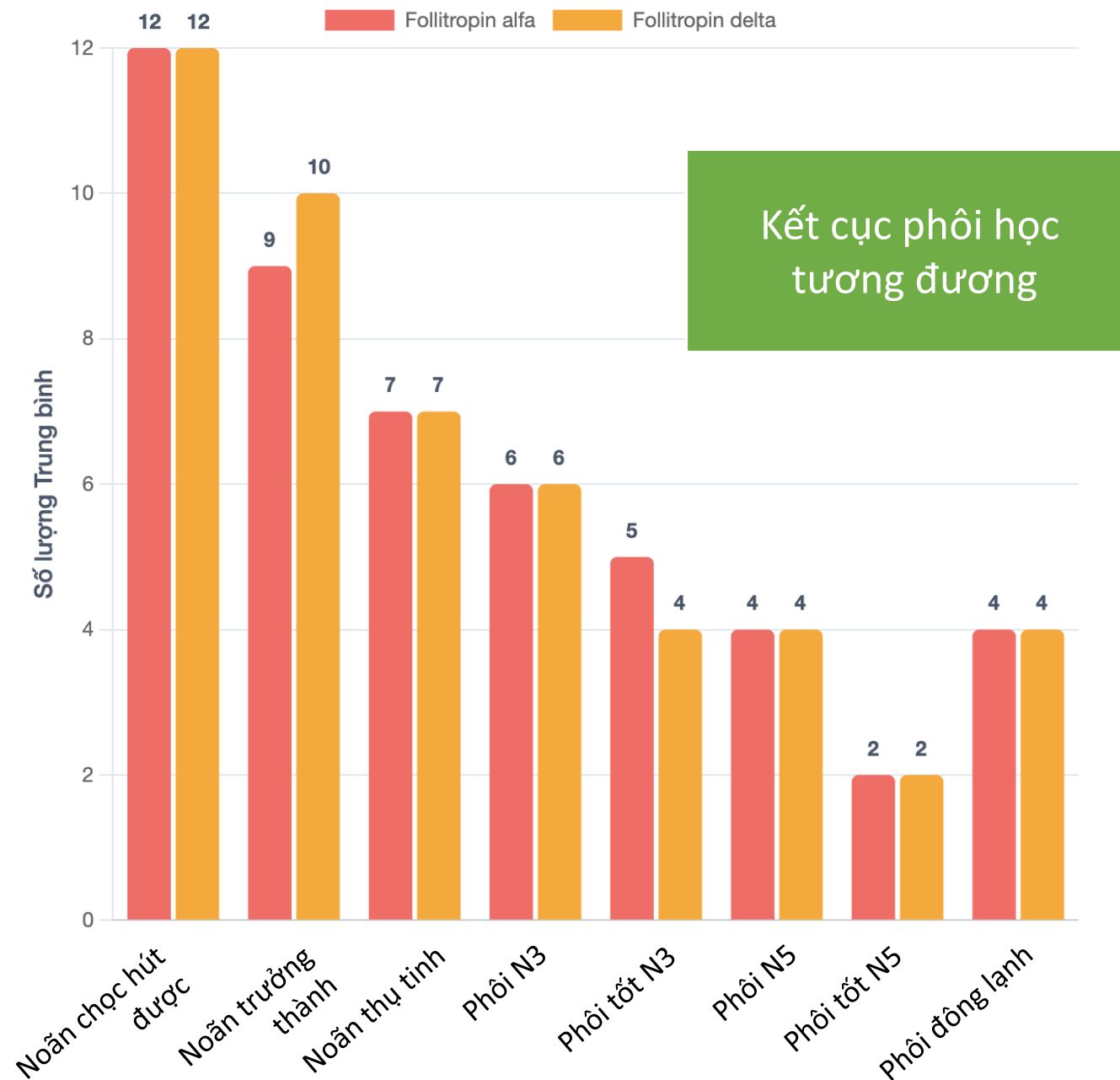


■ Vô sinh Nguyên phát

■ Vô sinh Thứ phát

Biến số	Follitropin alfa (N=342)	Follitropin delta (N=342)	p-value
Thời gian KTBT – ngày	9 [8; 10]	8 [8; 10]	<0.001
Tổng liều FSH – IU	2592 ± 785	2007 ± 873	<0.001
Tổng liều Follitropin delta - mcg	-	124 ± 53	-
Tổng liều Follitropin delta dosage - IU	-	1865 ± 796	-
Kết hợp các loại FSH khác - n (%)	101 (30%)	86 (25.1%)	0.2
Tăng liều FSH - n (%)	76 (22%)	124 (36.3%)	<0.001
Liều tăng lên – IU	450 [300, 750]	540 [300, 750]	>0.9
Số nang noãn ≥12mm - n (%)	12 [8, 15]	12 [8, 16]	0.8
Số nang noãn ≥14mm - n (%)	8 [5, 13]	8 [5, 13]	>0.9
HC QKBT trung bình/nặng- n (%)	0 (0%)	0 (0%)	-

Tổng liều thấp hơn ~600 IU



	Follitropin alfa (N=307)	Follitropin delta (N=304)	p-value
Số phôi chuyển- n (%)			0.6
1	221 (72%)	211 (69%)	
2	86 (28%)	93 (31%)	
Tuổi phôi chuyển- n (%)			>0.9
Ngày 3	77 (25%)	77 (25%)	
Ngày 5	230 (75%)	227 (75%)	
beta-hCG dương – n (%)	172 (56%)	169 (55.6%)	0.8
Thai lâm sàng- n (%)	148 (48.2%)	151 (49.7%)	0.7
TNTC- n (%)	1 (0.3%)	5 (1.6%)	0.1
Thai diễn tiến- n (%)	125 (40.7%)	138 (45.4%)	0.2
Trẻ sinh sống- n (%)	113/296 (38.2%)	108/294 (36.7%)	0.8
Cân nặng lúc sinh– grams			
Đơn thai	3141 ± 375	3076 ± 402	0.3
Song	2344 ± 226	2450 ± 444	0.5



Tổng kết

- Liều **follitropin delta cá thể hoá** theo cân nặng và AMH: hiệu quả tương đương, an toàn hơn so với định liều FSH thường quy → phù hợp nhóm BN tiên lượng tốt và chuyển phôi tươi.
- KTBT liều cao: nhiều noãn hơn, nhưng biến chứng nhiều hơn và tỷ lệ thai thấp hơn khi chuyển phôi tươi
- Đơn giản hoá định liều **Follitropin Delta** với liều thông thường, “**9mcg, 12mcg, 18mcg**” cho kết quả KTBT và phôi học tương tự như Follitropin alfa, nhưng tổng liều FSH vẫn thấp hơn.

Tổng kết

- Chiến lược **KTBT TTTON với Follitropin Delta:**

- Bệnh nhân trẻ, tiên lượng tốt, chuyển phôi tươi: Liệu cá thể hoá (khuyến cáo dùng thuật toán)
- Dùng phác đồ định liều IVFMD cho nhóm còn lại. Dùng PPOS nếu dự định TPTB

- Tiềm năng **gây phóng noãn – IUI với Follitropin Delta:**

- Thuận tiện cho bệnh nhân và bác sĩ
- BN trẻ, DTBT trung bình/ tốt, kinh đều
- Có thể dùng liều cố định (4 μ g/ngày), không cần chỉnh thuốc

THANK YOU

IVFMD
MY DUC HOSPITAL

The Pioneer of IVF in Viet Nam

